

19. 1. 2004

日本特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

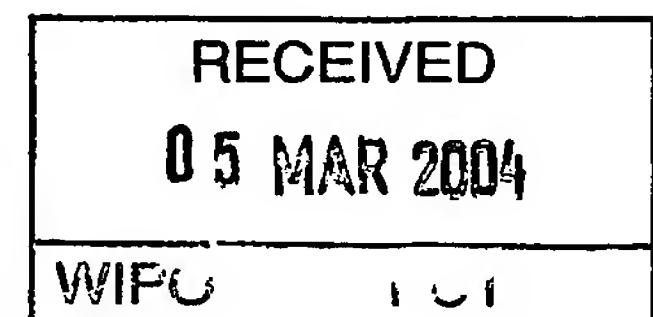
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 1月31日

出願番号
Application Number: 特願2003-024758

[ST. 10/C]: [JP2003-024758]

出願人
Applicant(s): 鐘淵化学工業株式会社

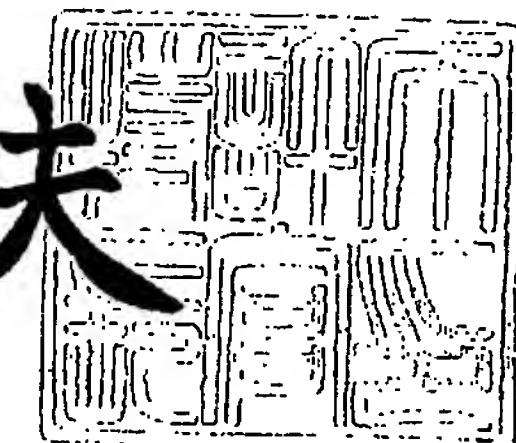


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 2月20日

特許長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願
【整理番号】 TKS-4963
【提出日】 平成15年 1月31日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 31/05
A61K 31/12
A61P 17/00
【発明者】
【住所又は居所】 兵庫県神戸市北区花山中尾台2丁目5-11
【氏名】 藤井 健志
【発明者】
【住所又は居所】 兵庫県高砂市曾根町2399-6
【氏名】 川辺 泰三
【発明者】
【住所又は居所】 兵庫県高砂市西畠3-8-17
【氏名】 細江 和典
【発明者】
【住所又は居所】 兵庫県神戸市垂水区本多聞2-21-8
【氏名】 日高 隆義
【特許出願人】
【識別番号】 000000941
【氏名又は名称】 鐘淵化学工業株式会社
【代表者】 武田 正利
【手数料の表示】
【予納台帳番号】 005027
【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1

特願2003-024758

ページ： 2/E

【プルーフの要否】 要

出証特2004-3011594

【書類名】 明細書

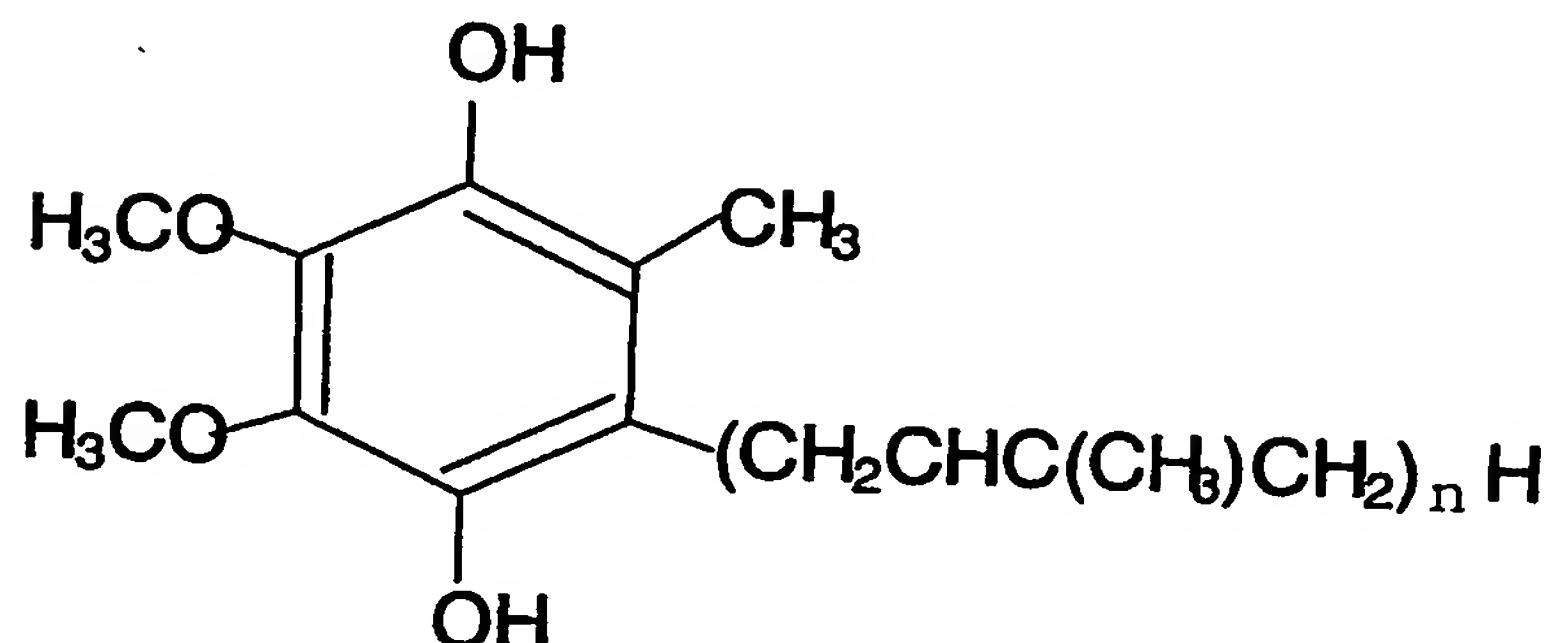
【発明の名称】

疲劳改善剂

【特許請求の範囲】

【請求項1】下記式(1)で表される還元型補酵素Qを有効成分とすることを特徴とする疲労改善剤(式中nは1～12の整数を表す)

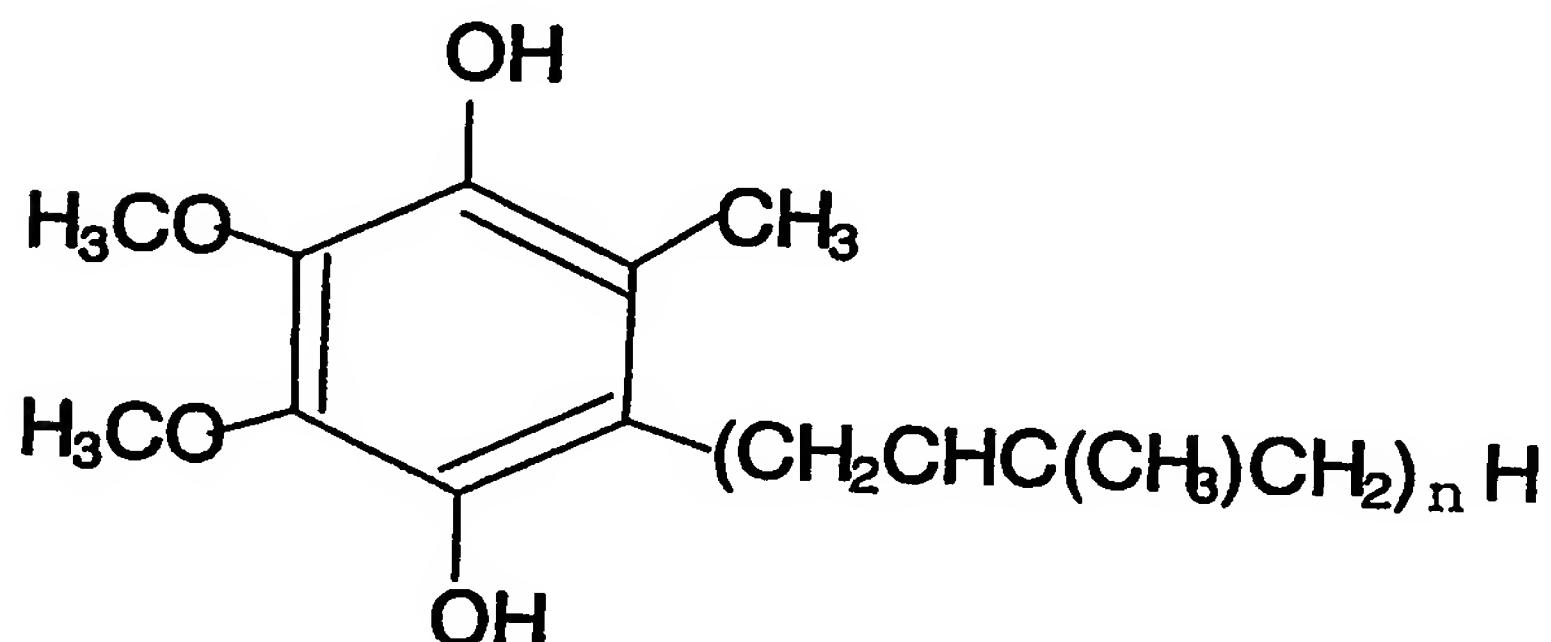
【化】



(1)

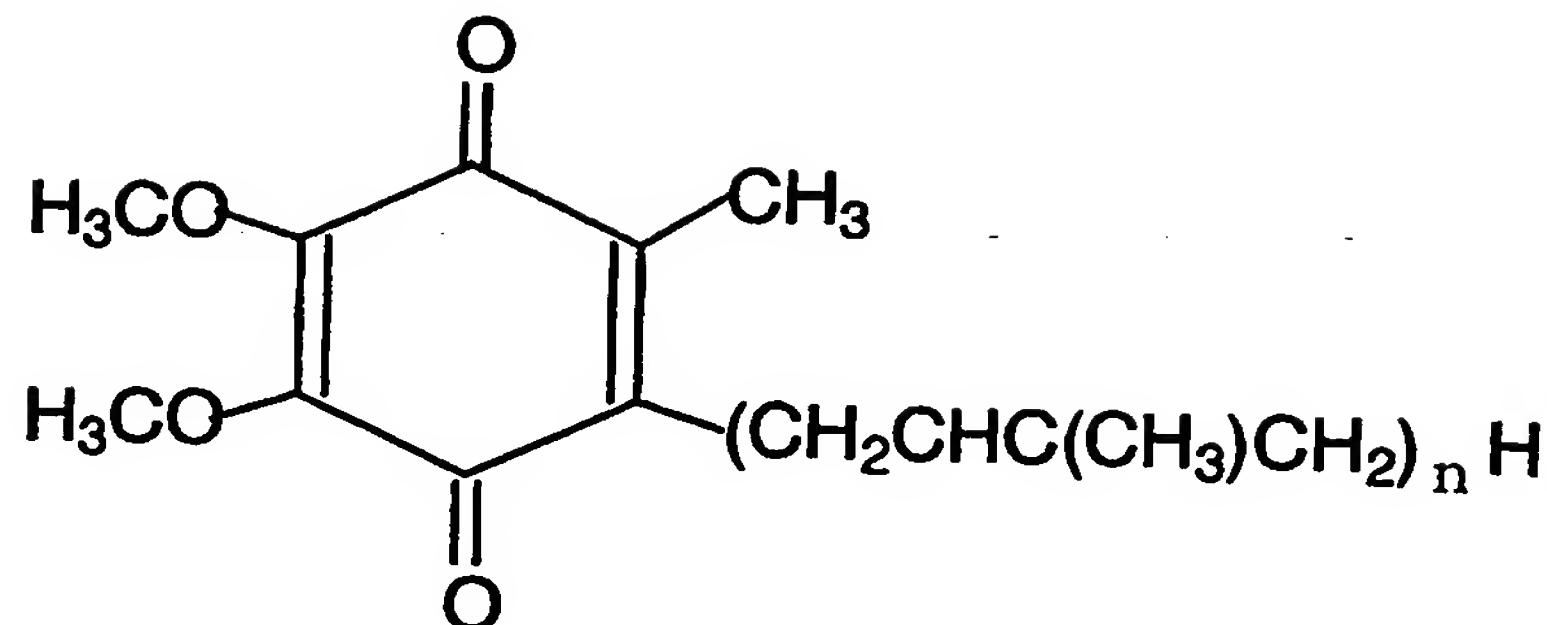
【請求項 2】下記式（1）で表される還元型補酵素Qおよび下記式（2）で表される酸化型補酵素Qを有効成分とすることを特徴とする疲労改善剤（式中nは1～12の整数を表す）

[化2]



(1)

【化3】



(2)

【請求項3】 請求項1または2に記載の疲労改善剤であって、補酵素Qが補酵素Q₁₀である疲労改善剤。

【請求項4】 請求項1あるいは2に記載の疲労改善剤であって、抗酸化物質または／および抗酸化酵素を含有する疲労改善剤。

【請求項5】 請求項4の疲労改善剤であって、抗酸化物質がビタミンE、ビタミンE誘導体、ビタミンC、ビタミンC誘導体、プロポコール、リコ펜、ビタミンA、カロテノイド類、ビタミンB、ビタミンB誘導体、フラボノイド類、ポリフェノール類、グルタチオン、又はセレンである疲労改善剤。

【請求項6】 請求項4の疲労改善剤であって、抗酸化酵素がスーパーオキサイドディスムターゼ(SOD)、グルタチオンペルオキシダーゼ、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ、グルタチオン還元酵素、カタラーゼ、又はアスコルビン酸ペルオキシダーゼである疲労改善剤。

【請求項7】 請求項1あるいは2に記載の疲労改善剤であって、滋養強壮成分を共に含有する疲労改善剤。

【請求項8】 請求項7の疲労改善剤であって、滋養強壮成分がクレアチン、タウリン、ビタミンB₁、ビタミンB誘導体、又はアミノ酸である疲労改善剤。

【請求項9】 請求項1あるいは2に記載の疲労改善剤であって、栄養補助成分を含有する疲労改善剤。

【請求項10】 請求項9に記載の疲労改善剤であって、栄養補助成分が、ア

ミノ酸、金属イオン、糖類、蛋白質類、脂肪酸類、又はビタミンであるところの疲労改善剤。

【請求項11】請求項1あるいは2に記載の疲労改善剤であって、その形態が食品であるところの疲労改善剤。

【請求項12】請求項1あるいは2に記載の疲労改善剤であって、皮膚に直接塗布することにより筋肉疲労を改善するところの疲労改善剤。

【請求項13】請求項12の疲労改善剤であって、その形態がスプレー剤、軟膏剤、リニメント剤、ローション剤、クリーム剤、パップ剤、プラスター剤、テープ剤であるところの疲労改善剤。

【請求項14】請求項12の疲労改善剤であって、抗炎症成分と共に含有する疲労改善剤。

【請求項15】請求項14の疲労改善剤であって抗炎症成分が、ステロイド、サリチル酸およびその誘導体、アリール酢酸およびその誘導体、プロピオニ酸およびその誘導体、フェナム酸およびその誘導体、ピラゾロンおよびその誘導体、オキシカムおよびその誘導体、および非酸性抗炎症剤からなる群より選択される少なくとも一種である疲労改善剤。

【発明の詳細な説明】

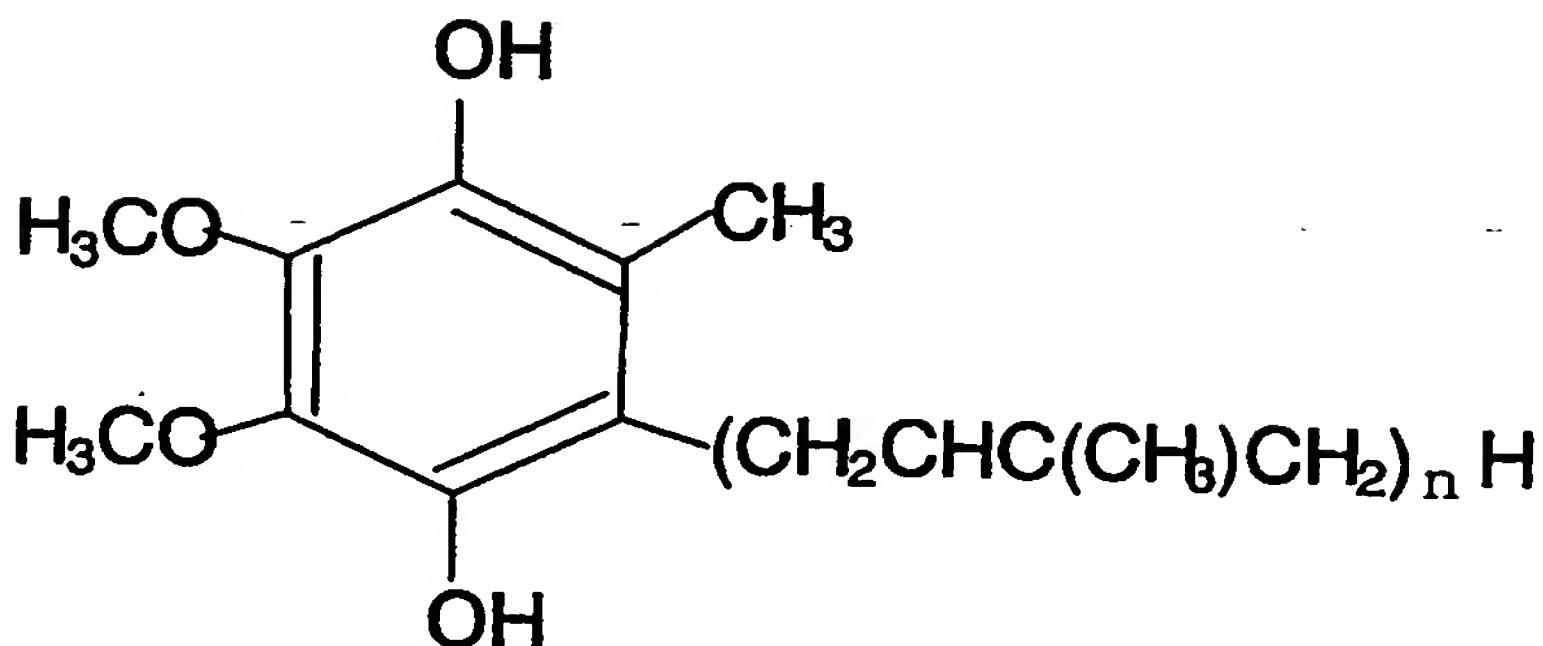
【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、下記式(1)で表される還元型補酵素Q、または、下記式(1)で表される還元型補酵素Qおよび下記式(2)で表される酸化型補酵素Qを有効成分とする疲労改善剤に関する(式中nは1～12の整数を表す)。

【0002】

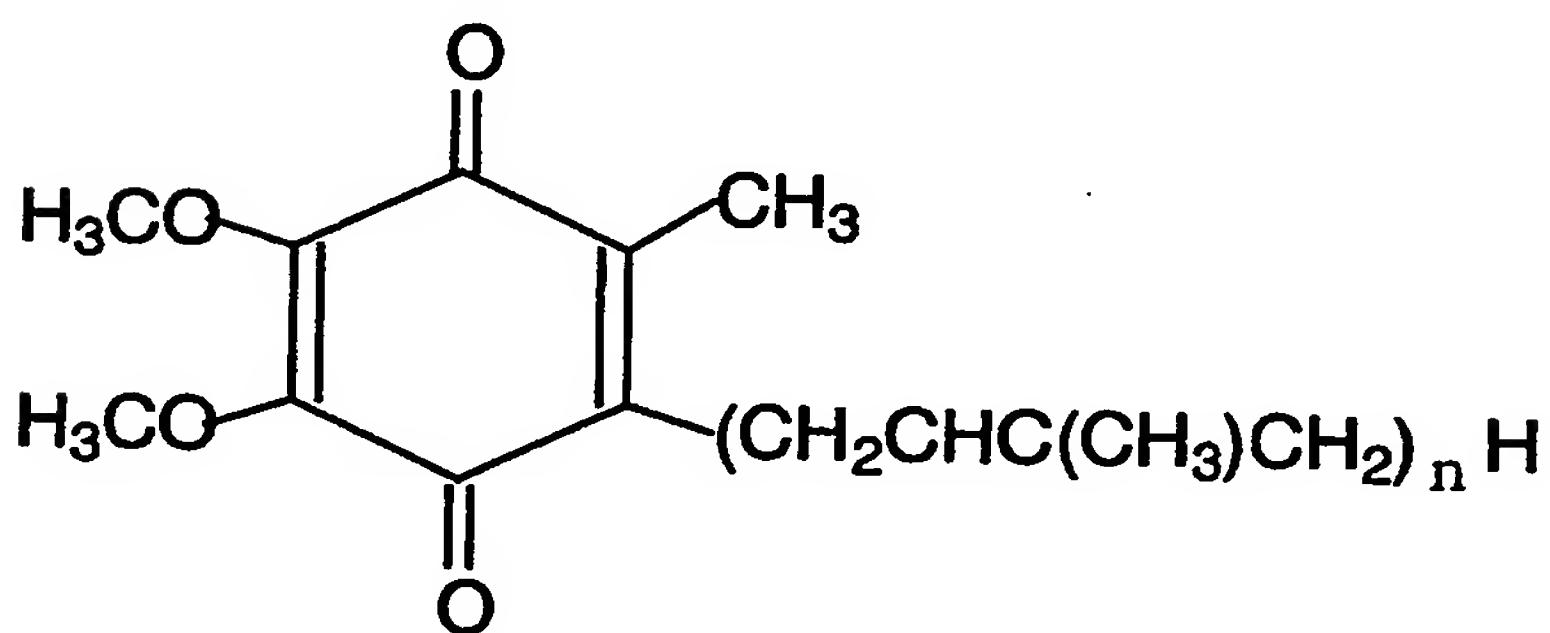
【化4】



(1)

【0003】

【化5】



(2)

【0004】

ここでいう疲労改善剤とは、運動による肉体疲労の回復および予防、病中病後の肉体疲労、加齢による疲れ易さなどを改善できる組成物である。

【0005】

【従来の技術】

加齢に伴う肉体の衰えは、疲れ易さとして現れてくる。疲れ易さは、運動不足を誘発し、運動不足により筋力は低下するという悪循環が起こる。筋力の低下は、転倒などによる骨折あるいは寝たきり状態を引き起こすため、豊かで安楽な老後生活を楽しむためには、疲れ易さを解消して、筋力の低下をできるだけ防ぐ事が重要であると考えられる。

従来、数多くの疲労回復剤が上市されてきたが、これらは殆ど壮年あるいは若年のアスリートを対象としており、興奮剤的な処方が殆どであるため、中高年の人々が安心して自らの体力維持のために長期間、継続的に服用できるものはなかった。

補酵素Qは、細菌から哺乳動物まで広く生体に分布する必須成分である。ヒトでは、補酵素Qの側鎖が繰り返し構造を10個持つ、補酵素Q₁₀が主成分であることが知られている。補酵素Q₁₀は、生体内の細胞中におけるミトコンドリアの電子伝達系構成成分として存在する生理学的成分であり、生体内において酸化と還元を繰り返すことで電子伝達系における伝達成分としての機能を担っている。補酵素Qは生体において、エネルギー生産、膜安定化および抗酸化活性を示すことが知られており、その有用性は広い。補酵素Q₁₀のうち、酸化型補酵素Q₁₀（ユビキノンまたはユビデカレノン）は、鬱血性心不全薬として医薬用途に用いられているように、心臓に対して効果的に働くことが知られている。その効果としては、心筋での酸素利用効率の改善、心筋でのATPの產生賦活、心機能の改善などが報告されている。医薬用途以外では、ビタミン類と同様に、栄養剤、栄養補助剤としての効果が報告されている。また、特開昭62-59208号公報（特許文献1）には、ユビキノンと乾燥酵母粉末の混合物による組織代謝活性化組成物が、特開昭52-99220号公報（特許文献2）には、重症筋無力症の症状の改善が、また特開昭52-99222号公報（特許文献3）では赤血球増加なども報告されている。更には、疲労に対する回復効果についても報告がある（特開平7-330584（特許文献4）、特開平7-330593（特許文献5）、および特開平10-287560号公報（特許文献6））。

還元型補酵素Q₁₀については、酸化型のように有用性の報告はない。これは還元型補酵素Q₁₀が空気酸化を受けやすいため、有用性の評価が行えなかつたことによる。また、一般に、酸化型補酵素Q₁₀の投与によっても生体内で還元を受けて還元型補酵素Q₁₀が増加する事が知られていた事から、酸化型補酵素Q₁₀と還元型補酵素Q₁₀の生体への効果は同等であると考えられていたことも、還元型補酵素Q₁₀の有用性評価が行われてこなかつた理由の一つである。我々は、以前に、特開平10-109933号公報（特許文献7）において、酸化型補酵素Q₁₀単

独に比較して、還元型補酵素Q₁₀が共に存在することで補酵素Q₁₀の経口吸収性が高まることを開示し、種々の用途に対して還元型補酵素Q₁₀の利用が経口吸収性を上げるために極めて効果的であることを示したが、酸化型補酵素Q₁₀と還元型補酵素Q₁₀に抗疲労効果での違いがあるという情報は全くなかった。

【0006】

【特許文献1】特開昭62-59208号公報

【0007】

【特許文献2】特開昭52-99220号公報

【0008】

【特許文献3】特開昭52-99222号公報

【0009】

【特許文献4】特開平7-330584号公報

【0010】

【特許文献5】特開平7-330593号公報

【0011】

【特許文献6】特開平10-287560号公報

【0012】

【特許文献7】特開平10-109933号公報

【0013】

【発明が解決しようとする課題】

肉体疲労の改善および予防に効果的であり、且つ、中高年齢者が継続的に長期間服用するために安全性が高い組成物を開発することを目的とした。

【0014】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記課題を解決すべく、還元型補酵素Qを含有する疲労改善剤あるいは疲労予防剤について鋭意、研究を重ね、酸化型補酵素Qのみに比較して、疲労回復効果の高いことを見出し本発明を完成するに至った。即ち本発明は、還元型補酵素Q、または、還元型補酵素Qおよび酸化型補酵素Qを有効成分とすることを特徴とする疲労改善剤に関する。また、還元型補酵素Qを含有する事に

よる疲労回復効果は、加齢に相関してより顕著になることも見出した。この結果は、疲労を感じやすく健全な肉体の維持が困難である中高年齢者に対して効果的であると考えられる。

【0015】

【発明の実施の形態】

補酵素Qは、生体内においては通常40～90%程度が還元型で存在することが知られている。還元型補酵素Qを得る方法としては特に限定されず、例えば、合成、発酵、天然物からの抽出等の従来公知の方法により補酵素Qを得た後、クロマトグラフィーにより流出液中の還元型補酵素Q区分を濃縮する方法などを採用することが出来る。この場合においては、必要に応じて上記補酵素Qに対し、水素化ほう素ナトリウム、亜ジチオン酸ナトリウム(ハイドロサルファイトナトリウム)等の一般的な還元剤を添加し、常法により上記補酵素Q中に含まれる酸化型補酵素Qを還元して還元型補酵素Qとした後にクロマトグラフィーによる濃縮を行っても良い。また、既存の高純度補酵素Qに上記還元剤を作用させる方法によっても得ることが出来る。あるいは、還元型補酵素Qを含有する菌体等を使用することも可能である。

【0016】

補酵素Q中の還元型の割合は、通常、UV検出器を用いたHPLCシステムにより、試料中の酸化型補酵素Qと還元型補酵素Qを定量し、その量比をもって算出する方法とHPLCに電気化学的検出器を組み込んだシステムにより酸化型補酵素Qと還元型補酵素Qの割合をピーク面積から算出する方法がある。電気化学的検出器を組み込んだシステムでは、酸化還元物質を特異的に測れることと感度が高いことから、生体あるいは試料に微量に存在する還元型の割合を測定する場合は、有用性が高い。本発明で示す還元型補酵素Qの割合は全て、電気化学的検出器を組み込んだHPLCシステムによって定量したものである。

【0017】

補酵素Qはエネルギーの產生に関与していることから、生体内の補酵素Q量を増加させることが疲労改善に有効と考えられる。特に、還元型補酵素Qは酸化型補酵素Qとは異なり抗酸化活性を示し、組織を酸化ストレス、酸化ストレスに起

因する損傷から保護することが期待出来る。従って、還元型補酵素Qの量を増加させることが疲労改善、特に筋肉による多量のエネルギーを必要とし、また、エネルギー產生に伴う酸化ストレスの影響を受けやすい部位の疲労改善に極めて有効であると考えられる。

【0018】

前述のように、還元型補酵素Qを、経口投与することで、血漿中の補酵素Q量を酸化型補酵素Q₁₀の投与に比較して、より増加させることが出来ることを我々は見出したが、生体中の還元型補酵素Q₁₀の増加量については、明らかではなかった。従来、酸化型補酵素Qと還元型補酵素Qでは、酸化型補酵素Qを生体に投与しても、生体内で還元を受けて還元型補酵素Qへと変換されるため、酸化型と還元型の間には生体への効果に関して差はなく、実質的に同じであると考えられてきた。しかし、今回我々は筋肉中の還元型補酵素Qの量を測定したところ、還元型補酵素Qを投与した場合には、筋肉中の還元型補酵素Q量が増加したのに対し、酸化型補酵素Qを投与した場合には、筋肉中の還元型補酵素Qが逆に減少するという結果を得た。これは、筋肉の酸化ストレスに対する防護作用が、還元型補酵素Qと酸化型補酵素Qでは、大きく異なることを意味しており、運動などによる筋肉の損傷防護、疲労改善に対して、還元型補酵素Qの投与がより好ましいことを示している。また、驚くべきことに、還元型補酵素Qの投与により内因性補酵素Qを増加できることも見出した。

【0019】

本発明の疲労改善剤においては、還元型補酵素Qの補酵素Q全量に対する割合は適宜決定できる。還元型補酵素Qの割合が高い方が、より高い効果が期待できるが、コストや製品コンセプトに応じて決定すれば良い。

【0020】

本発明の疲労改善剤においては、還元型補酵素Qと酸化型補酵素Qの混合物であっても良い。還元型補酵素Qと酸化型補酵素Qの割合は特に制限はないが、好ましくは還元型補酵素Qが60%以上、更に好ましくは80%以上である。

【0021】

本発明で使用出来る還元型補酵素Qは前記式（1）で表されるように側鎖の繩

り返し単位（式中n）が1～12のものを使用することが出来るが、中でも側鎖繰り返し単位が10のもの、すなわち還元型補酵素Q₁₀が特に好適に使用出来る。

【0022】

本発明の疲労改善剤の剤形としては特に限定されず、経口剤であってもよく、あるいは皮膚に直接塗布するものであってもよい。経口剤としては、例えば粉末剤であってもよく、結合剤を加えて顆粒剤としてもよく、粉末剤あるいは顆粒剤をカプセルに充填してカプセル剤としてもよい。また、天然油、油状の高級脂肪酸、高級脂肪酸モノグリセライド、界面活性剤またはこれらの混合物などを加え、油状のまま充填してソフトカプセル剤とすることもできる。この場合においては、ゼラチンを主体としたものまたはその他の水溶性高分子物質を主体としたもの等を使用することもできる。また、このようなカプセルにはマイクロカプセルも含まれる。あるいは、液状にしてドリンク剤としてもよい。

【0023】

本発明の疲労改善剤には、更に、上記還元型補酵素Qの他に薬剤学的に許容される他の製剤素材を、常法により適宜添加混合してもよい。このようなものとしては特に限定されず、例えば、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、酸化防止剤、着色剤、凝集防止剤、吸収促進剤、溶解補助剤、安定化剤などが挙げられる。

【0024】

上記賦形剤としては特に限定されず、例えば、白糖、乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、マンニトール、結晶セルロース、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、などが挙げられる。上記崩壊剤としては特に限定されず、例えば、澱粉、寒天、クエン酸カルシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、デキストリン、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、トラガント等が挙げられる。

【0025】

上記滑沢剤としては特に限定されず、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が挙げられる。上記結合剤としては特に限定されず、例えば、エチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、トラガント、シェラック、ゼラチン、アラ

ビアゴム、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ソルビトール等が挙げられる。

【0026】

上記酸化防止剤としては特に限定されず、例えば、アスコルビン酸、トコフェロール、ビタミンA、 β -カロチン、亜硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、クエン酸などが挙げられる。

【0027】

上記着色剤としては特に限定されず、例えば、医薬品に添加することが許可されているものなどを使用することができる。

【0028】

上記凝集防止剤としては特に限定されず、例えばステアリン酸、タルク、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ酸などが挙げられる。

【0029】

上記吸収促進剤としては特に限定されず、例えば高級アルコール類、高級脂肪酸類、グリセリン脂肪酸エステルなどの界面活性剤などが挙げられる。

【0030】

上記溶解補助剤としては特に限定されず、例えばフマル酸、コハク酸、りんご酸などの有機酸などが挙げられる。上記安定化剤としては特に限定されず、例えば安息香酸、安息香酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸エチルなどが挙げられる。皮膚に直接塗布する場合は、剤型は、特に限定されるものではなく、例えば、適当な基剤中に上記薬物を溶解または混合分散させてクリーム状、ペースト状、ジェリー状、ゲル状、乳液状、液状の形状になされたもの(軟膏剤、リニメント剤、ローション剤、スプレー剤など)、基剤中に上記薬物を溶解または混合分散させたものを支持体上に展延したもの(パップ剤など)、粘着剤中に上記薬物を溶解または混合分散させたものを支持体上に展延したもの(プラスター剤、テープ剤など)などが挙げられる。基材、粘着剤としては必要に応じて本発明の効果を損なわない範囲で、医薬品、化粧品などに通常用いられている基材が使用出来る。

【0031】

本発明の疲労改善剤には、抗酸化物質あるいは抗酸化酵素を共に含有する事ができる。抗酸化物質としては特に限定はされないが、例えば、ビタミンE、ビタミンE誘導体、ビタミンC、ビタミンC誘導体、プロポコール、リコ펜、ビタミンA、カロテノイド類、ビタミンB、ビタミンB誘導体、フラボノイド類、ポリフェノール類、グルタチオン、又はセレンなどが適している。上記は単一で用いても良いし、二種以上を混合しても良い。また、抗酸化酵素としては、特に限定はされないが、例えば、スーパーオキサイドディスマターゼ（SOD）、グルタチオンペルオキシダーゼ、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ、グルタチオン還元酵素、カタラーゼ、又はアスコルビン酸ペルオキシダーゼなどが適している。上記は単一で用いても良いし、二種以上を混合しても良い。

【0032】

本発明の疲労改善剤は、他の滋養強壮成分を共に含む事ができる。滋養強壮成分としては、特に限定はされないが、例えば、クレアチン、タウリン、ビタミンB₁、ビタミンB誘導体、又はアミノ酸などが適している。上記は単一で用いても良いし、二種以上を混合しても良い。本発明の補酵素Qとこれらの成分を混合する事により、相加的あるいは相乗的な効果が期待できる。

【0033】

本発明の疲労改善剤は、栄養補助成分を共に含む事が出きる。栄養補助成分としては、特に限定はされないが、アミノ酸、金属イオン、糖類、蛋白質類、脂肪酸類、ビタミンなどが挙げられる。本発明の疲労改善剤を一般食品とする場合の形態は、特に限定されないが、食用油脂組成物、調理油類、スプレー油類、バター類、マーガリン類、ショートニング類、ホイップクリーム類、濃縮乳類、ホワイトナー類、ドレッシング類、ピックル液類、パン類、ケーキ類、パイ類、クッキー類、和菓子類、スナック菓子類、油菓子類、チョコレート及びチョコレート菓子類、米菓類、ルウ類、ソース類、たれ類、トッピング類、氷菓類、麺類、ベーカリーミックス類、フライ食品類、加工肉製品類、水産練り製品類、冷凍アントレ類、畜産冷凍食品、農産冷凍食品などの冷凍食品類、米飯類、ジャム類、チーズ、チーズフード、チーズ様食品、ガム類、キャンディー類、発酵乳類、缶詰類、飲料類などが挙げられる。

【0034】

本発明の疲労改善剤は、皮膚に直接塗布することにより、筋肉疲労を改善することができる。この場合、抗炎症作用を示す物質を共に含有する事ができる。抗炎症作用を示す物質とは、特に限定はされないが、ステロイド、サリチル酸およびその誘導体、アリール酢酸およびその誘導体、プロピオン酸およびその誘導体、フェナム酸およびその誘導体、ピラゾロンおよびその誘導体、オキシカムおよびその誘導体、および非酸性抗炎症剤からなる群より選択される少なくとも一種である。ステロイドとしては、例えば、吉草酸酢酸プレドニソロン、アムシノニド、吉草酸ジフルコルトロン、吉草酸デキサメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、ジフルプロドナート、フルオシノニド、ハルシノニド、プテソニド、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、吉草酸ベタメタゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルオシノロナセトニド、トリアムシノロナセトニド、ピバル酸フルメタゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸クロベタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、デキサメタゾン、酢酸メチルプレドニソロン、プレドニソロン、酢酸ヒドロコルチゾンが挙げられる。サリチル酸誘導体としては、例えば、アスピリンおよびその誘導体、ジフルサニルが挙げられる。アリール酢酸誘導体としては、例えば、インドメタシン、ジクロフェナク、スリンダク、ナプロメトン、プログルメタシン、インドメタシンファルネシル、エトドラクが挙げられる。プロピオン酸誘導体としては、例えば、イブプロフェン、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、チアプロフェン、プラノプロフェン、ロキソプロフェン、アルミノプロフェンなどが挙げられる。フェナム酸誘導体としては、例えば、メフェナム酸、トルフェナム酸などが挙げられる。ピラゾロン誘導体としては、例えば、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾンなどが挙げられる。オキシカム誘導体としては、例えば、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカムなどが挙げられる。非酸性抗炎症剤としては、例えば、エピリゾール、チアラミド、エモルファゾンなどが挙げられる。本発明の還元型補酵素Qを含有する疲労改善剤とこれらの成分を混合する事により、相加的あるいは相乗的な疲労改善効果が期待できる。

【0035】

本発明の還元型補酵素Qを含有する疲労改善剤を作製する際の、還元型補酵素Qの含有量、製品形態、製品の保存方法および保存形態は、その疲労改善剤の商品設計および用途などに応じて適宜決定される。

【0036】**【実施例】**

以下に実施例及び製剤例を揚げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例および製剤例のみに限定されるものではない。

【0037】

(実施例1) 補酵素Qは、そのATP生産系への効果によって、筋肉へのエネルギー供給が増加し、その結果として抗疲労効果が発現すると考えられる。従って、筋肉中の補酵素Qに対する還元型補酵素Q₁₀投与の影響を調べる事で、補酵素Qによる抗疲労効果を予測することが可能である。

【0038】

SD系雄性ラット(6週齢)に還元型補酵素Q₁₀(但し、約2%の酸化型補酵素Q₁₀を含む)の大油溶液を100mg/kgの投与量で1日1回5日間経口投与し、5日後に大腿部の筋肉を採取、筋肉中の補酵素Qの定量を行った。筋肉中補酵素Qの定量は、HPLCを用いて実施した。即ち、採取したラット筋肉(0.2g)に対して、補酵素Q₇(0.003mg)、エタノール(1ml)、蒸留水(1ml)および塩化第二鉄(0.01%)を添加し、ホモジネートした後、ヘキサン(3ml)を添加、振盪して補酵素Q₁₀を抽出した。この抽出操作を2回繰り返した後、ヘキサンを蒸発乾固、0.25mlのエタノールに再溶解してHPLCに注入した。HPLCの条件は、カラム：YMC-Pack(ODS-A303)、検出波長：275nm、移動相：メタノール(88%)、ヘキサン(12%)、流速：1ml/minである。筋肉中の還元型補酵素Q₁₀と酸化型補酵素Q₁₀の比率の測定は、採取したラット筋肉(0.2g)に対し、蒸留水(0.2ml)およびエタノール(0.8ml)を添加した後、ホモジネートし、ヘキサン(1.2ml)を加えて抽出した。ヘキサンを窒素気流下で蒸発させた後、エタノール(0.2ml)を添加して、再溶解し、HPLCに注入した

- HPLC条件は、上と同じであるが、検出器として電気化学的検出器を用いた
- 対照群には、大豆油を投与した。

【0039】

- (比較例1) 同様に酸化型補酵素Q₁₀を投与し、筋肉中補酵素Q量を定量した。

【0040】

【表1】

筋肉中の補酵素Q量

	投与補酵素種	筋肉中補酵素Q量 (μg/g)		
		Q ₁₀	Q ₉	総CoQ
対照群	なし	0.73±0.18 (100)	9.62±2.33 (100)	10.35±2.52 (100)
実施例1	還元型補酵素Q ₁₀	1.57±0.21 (215**)	15.82±2.89 (164*)	17.39±3.09 (168*)
比較例1	酸化型補酵素Q ₁₀	1.34±0.16 (184**)	12.84±2.03 (133)	14.18±2.18 (137)

● *p<0.05、 **p<0.01 Student t-test 対照群に対して有意差あり

【0041】

還元型あるいは酸化型補酵素Q₁₀投与による筋肉中の補酵素Qの定量結果を表1に示した。

【0042】

(実施例2) (実施例1)と同様に還元型補酵素Q₁₀を投与し、筋肉中の還元型補酵素Q量を定量した。

【0043】

(比較例2) (比較例2)と同様に酸化型補酵素Q₁₀を投与し、筋肉中の還元型補酵素Q量を定量した。

【0044】

【表2】

筋肉中の還元型補酵素Q量

	投与補酵素種	筋肉中還元型補酵素Q量 (μg/g)		
		Q ₁₀	Q ₉	総CoQ
対照群	なし	0.32±0.06 (100)	3.28±0.59 (100)	3.60±0.63 (100)
実施例2	還元型補酵素Q ₁₀	0.39±0.24 (122)	5.32±1.07 (162*)	5.71±1.16 (159*)
比較例2	酸化型補酵素Q ₁₀	0.11±0.10 (34**)	2.34±0.42 (71*)	2.45±0.44 (68*)

* p<0.05、 **p<0.01 Student t-test 対照群に対して有意差あり

【0045】

還元型あるいは酸化型補酵素Q₁₀投与による筋肉中の還元型補酵素Qの定量結果を表2に示した。

【0046】

(実施例3) 若年ラットによるトレッドミル試験

SD系雄性ラット（7週齢）を用いて還元型補酵素Q₁₀（約1%の酸化型補酵素Q₁₀を含有する）の抗疲労効果をトレッドミルを用いて評価した。即ち、トレッドミル装置（型式NK-73-4、夏目製作所）を用いて、ラットを10m/mi nの速度で走行させ、3分毎に5m/mi nずつ段階的に速度を上げていき、ラットが走行不能となるまでの時間（最大走行時間）を測定した。

被験物質として、還元型補酵素Q₁₀の大穀油溶液を作製し、300mg/kgの投与量で1日1回7日間、ラットに経口投与した。最大走行時間は、投与前、投与1日後、投与7日後に測定した。対照群には、大穀油を投与した。

【0047】

【表3】

還元型補酵素Q₁₀による疲労改善効果

	投与補酵素種	最大走行時間(秒)		
		投与前	1日後	7日後
対照群	なし	1542±35 (100)	1598±110 (100)	1513±149 (100)
実施例3	還元型補酵素Q ₁₀	1559±91 (101)	1736±128 (109**)	1716±199 (113**)

** p<0.01 Student t-test 対照群に対して有意差あり

【0048】

最大走行時間の値を表3に示す。還元型補酵素Q₁₀の投与により、ラットの最大走行時間は、投与1日後から有意に増加し、還元型補酵素Q₁₀に若年ラットに対する抗疲労効果があることが明らかになった。

【0049】

(製剤例1) 散剤

還元型補酵素Q₁₀（但し、2%の酸化型補酵素Q₁₀を含む）をプロパノールに溶解し、次いでこれを微結晶セルロースに吸着させた後、減圧下で乾燥した。これを窒素気流下でトウモロコシ澱粉と混合し、散剤とした。

【0050】

還元型補酵素Q₁₀ 9.8重量部

酸化型補酵素Q₁₀ 0.2重量部

微結晶セルロース 4.0重量部

トウモロコシ澱粉 5.5重量部

【0051】

(製剤例2) カプセル剤

製剤例1と同様に散剤を作製した後、常法によりゼラチンカプセルに充填した。充填したカプセルはシールをした後、窒素雰囲気下でパッキングし、冷蔵保存した。

【0052】

還元型補酵素Q₁₀ 19.6重量部

酸化型補酵素 Q ₁₀	0.4 重量部
微結晶セルロース	40 重量部
トウモロコシ澱粉	20 重量部
乳糖	65 重量部
ステアリン酸マグネシウム	3 重量部
ポリビニルピロリドン	2 重量部

【0053】

(製剤例3) ソフトカプセル剤

コーン油を 50℃に加温し、同温度で溶融した還元型補酵素 Q₁₀（但し、2% の酸化型補酵素 Q₁₀を含む）を加えて溶解した。これを常法によりソフトカプセル化した。

【0054】

還元型補酵素 Q ₁₀	49 重量部
酸化型補酵素 Q ₁₀	1 重量部
コーン油	350 重量部

【0055】

(製剤例4) 錠剤

還元型補酵素 Q₁₀（但し、2% の酸化型補酵素 Q₁₀を含む）をプロパノールに溶解し、これを微結晶セルロースに吸着させた後、減圧下で乾燥した。これに窒素雰囲気下でトウモロコシ澱粉、乳糖、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウムを混合し、次いでポリビニルピロリドンの水溶液を結合剤として加えて常法により顆粒化した。これに滑沢剤としてタルクを加えて混合した後、錠剤に打錠した。錠剤は窒素雰囲気下でパッキングし、冷蔵保存とした。

【0056】

還元型補酵素 Q ₁₀	19.6 重量部
酸化型補酵素 Q ₁₀	0.4 重量部
トウモロコシ澱粉	25 重量部
乳糖	15 重量部
カルボキシメチルセルロースカルシウム	10 重量部

微結晶セルロース	40重量部
ポリビニルピロリドン	5重量部
ステアリン酸マグネシウム	3重量部
タルク	10重量部

【0057】

(製剤例5)

還元型補酵素Q₁₀（2%の酸化型補酵素Q₁₀を含む）を含有する親水軟膏を既知の方法により以下の組成で作製した。

【0058】

親水軟膏	95.000重量%
還元型補酵素Q ₁₀	0.980重量%
酸化型補酵素Q ₁₀	0.020重量%
インドメタシン	1.000重量%
アスコルビン酸ステアリン酸	3.000重量%

【0059】

(製剤例6)

還元型補酵素Q₁₀（2%の酸化型補酵素Q₁₀を含む）を含有するW/Oクリームを既知の方法により以下の組成で作製した。

【0060】

グリセロールソルビタン脂肪酸エステル	6.000重量%
微晶性ワックス	1.000重量%
オリーブオイル	3.000重量%
流動パラフィン	18.000重量%
ステアリン酸マグネシウム	1.000重量%
プロピレングリコール	3.700重量%
硫酸マグネシウム(MgSO ₄ ·7H ₂ O)	0.700重量%
還元型補酵素Q ₁₀	0.980重量%
酸化型補酵素Q ₁₀	0.020重量%
インドメタシン	1.000重量%

脱水化塩

100.000重量%に

【0061】

(製剤例7)

還元型補酵素Q₁₀（2%の酸化型補酵素Q₁₀を含む）を含有するW/O乳化物を既知の方法により以下の組成で作製した。

【0062】

ポリオキシエチレングリセロールソルビタン

脂肪酸エステル 3.600重量%

ポリオキシエチレン脂肪酸エステル 1.400重量%

セテアリルアルコール 2.000重量%

鉱油、GP9 20.000重量%

パラベン混合物 適宜

硫酸マグネシウム(MgSO₄·7H₂O) 0.700重量%還元型補酵素Q₁₀ 0.980重量%酸化型補酵素Q₁₀ 0.020重量%塩化カルシウム(CaCl₂) 0.85重量%

ビタミンE 1.000重量%

インドメタシン 1.000重量%

脱水化塩 100.000重量%に

【0063】

(製剤例8)

還元型補酵素Q₁₀（2%の酸化型補酵素Q₁₀を含む）を含有するW/Oローションを既知の方法により以下の組成で作製した。

【0064】

グリセロールソルビタン脂肪酸エステル 1.300重量%

ポリオキシエチレン脂肪酸エステル 3.700重量%

中性油 6.000重量%

流動パラフィン、GP9 14.000重量%

プロピレングリコール 3.800重量%

硫酸マグネシウム(MgSO ₄ ·7H ₂ O)	0.700重量%
リポン酸	1.500重量%
還元型補酵素Q ₁₀	0.980重量%
酸化型補酵素Q ₁₀	0.020重量%
アスコルビン酸	2.000重量%
脱塩化水	100.000重量%に

【0065】

【発明の効果】

本発明の疲労改善剤は上述の構成よりなるので、疲労の予防および回復効果、更には筋肉の疲労に対して優れた効果を示す。特に、中高年齢者に対して強い疲労改善効果を持つことから、中高年齢者の体力維持および健康維持に優れている。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 高齢化社会の到来を目前にし、中高年齢者の体力維持および健康の維持を目的として、長期の服用にも耐えうる高い安全性を持つ物質を用いた組成物による、疲労の予防および疲労からの回復を速やかにする効果の高い疲労改善剤を提供する。

【解決手段】 還元型補酵素Qからなる組成物に、筋肉の疲労を含む、疲労の予防および回復効果を認めた。本組成物による疲労改善効果は、若年ラットのみならず、加齢ラットでより顕著であることから、若年者だけではなく、特に、中高年齢者に有用性の高い疲労改善組成物が提供できる。

【選択図】 なし

出願人履歴情報

識別番号

[000000941]

1. 変更年月日

1990年 8月27日

新規登録

[変更理由]

住所

大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号
鐘淵化学工業株式会社

氏名